PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 9/48, 9/50 — A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/13761

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juli 1993 (22.07.93)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00035

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Januar 1993 (18.01.93)

(30) Prioritätsdaten:
P 42 01 178.7 — 17. Januar 1992 (17.01.92) — DE
07/876,863 — 30. April 1992 (30.04.92) — US

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: ALFA-TEC-PHARMA GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 519, D-6900 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)* : WUNDERLICH, Jens-Christian [DE/DE]; Bothestraße 52, D-6900 Heidelberg (DE). SCHICK, Ursula [DE/DE]; Staatsbahnhofstraße 6, D-6908 Wiesloch (DE). WERRY, Jürgen [DE/DE]; Weimarer Straße 20, D-6700 Ludwigshafen (DE). FREIDENREICH, Jürgen [DE/DE]; Huberweg 26, D-6905 Schriesheim (DE).

(74) Anwalt: KUHNEN, WACKER & PARTNER; Alois-Steinecker-Str. 22, Postfach 1553, D-8050 Freising (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
*Mit internationalem Recherchenbericht.*

(54) Title: PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF SOFT GELATIN CAPSULES BY A DRIP-FEED METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON WEICHGELATINEKAPSELN NACH EINEM TROPFVERFAHREN

(57) Abstract

The invention concerns a drip-feed method for the manufacture of soft gelatin capsules, the preferably soft or liquid contents being enclosed in soft gelatin which is then solidified in a low-temperature cooling bath containing a chemically inert liquified gas which leaves no biologically undesirable or toxic residues on the capsules. Liquid nitrogen is preferably used as the cooling-bath liquid.

(57) Zusammenfassung

Bei einem Tropfverfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln, bei dem man das vorzugsweise pastöse oder flüssige Füllgut mit einer Weichgelatinemasse umhüllt, verfestigt man die Weichgelatinemasse in einem Kühlbad aus einem chemisch inerten, tiefkalten verflüssigten Gas, das auf der Weichgelatinekapsel keinen biologisch bedenklichen oder schädlichen Rückstand hinterläßt. Als Kühlbad verwendet man vorzugsweise flüssigen Stickstoff.

*LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AT | Österreich | | | MR | Mauritanien |
| AU | Australien | FR | Frankreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GA | Gabon | NL | Niederlande |
| BE | Belgien | GB | Vereinigtes Königreich | NO | Norwegen |
| BF | Burkina Faso | GN | Guinea | NZ | Neuseeland |
| BG | Bulgarien | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BJ | Benin | HU | Ungarn | PT | Portugal |
| BR | Brasilien | IE | Irland | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | IT | Italien | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SK | Slowakischen Republik |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SU | Soviet Union |
| CS | Tschechoslowakei | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CZ | Tschechischen Republik | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | UA | Ukraine |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| ES | Spanien | ML | Mali | VN | Vietnam |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | | |

# Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln nach einem Tropfverfahren

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln nach einem Tropfverfahren, wobei man das pastöse oder flüssige Füllgut mit einer Weichgelatinemasse umhüllt und zur Verfestigung der Gelatinemasse in ein Kühlbad einbringt.

Die Herstellung von Weichgelatinekapseln erfolgt heute vorzugsweise nach einem Stanzverfahren, bei dem die Kapselwand aus zwei Gelatinehälften zusammengesetzt und geformt wird, die aus einem Gelatineband ausgestanzt sind. Vorzugsweise wird das nach der Rotary-Die-Methode arbeitende Scherer-Verfahren benutzt. Hierbei laufen zwei endlose Gelatinebänder gegen zwei nebeneinanderliegende und gegeneinanderlaufende Formwalzen. Während die Gelatinebänder in die Form gepreßt werden und so die Kapselhälften bilden, gelangt über einen exakt dosierenden Füllkeil das fließfähige Füllgut in die entstehende Kapsel. Es folgt das Verschweißen der Kapselhälften, das Ausstanzen, ein Waschvorgang zur Befreiung von anhaftendem Oel, ein Rotationstrocknerdurchlauf sowie eine abschließende Hordentrocknung.

Die Rotary-Die-Methode ermöglicht die Herstellung und Befüllung der Kapseln in einem Arbeitsgang und bringt Stundenleistungen bis zu 100.000 Stück. Ein typisches Kennzeichen der Scherer-Kapseln ist die zentrale Schweißnaht in Längsrichtung. Das Scherer-Verfahren besitzt u. a. die folgenden Nachteile:

a) Zur Herstellung der Weichgelatinekapseln kann nur Gelatine eingesetzt werden, deren Qualität nur in engen Grenzen variiert werden kann. Zum Beispiel müssen die folgenden Spezifikationen erfüllt werden: Die Gelatinesorten müssen Gallertfestigkeiten von durchschnittlich 100-200 Bloom sowie Viskositätswerte aufweisen, die über einen längeren Zeitraum thermostabil bleiben, denn beim Ausgießen der Gelatinebänder muß stets eine gleichmäßige Banddicke gewährleistet sein. So dürfen die Viskositäten der eingesetzten Gelatinesorten nach mehrtägiger Belastung bei 60°C nur um maximal 10-15% absinken.

b) Die Formwalzen zum Formen der Gelatinekapseln aus den beiden Gelatinebändern müssen sehr präzise gefertigt sein und sehr genau arbeiten. Sie sind daher in der Herstellung teuer und im Betrieb störungsanfällig.

c) Für die Herstellung von Weichgelatinekapseln ist eine Klimatisierung von 20 bis 30% relativer Feuchtigkeit bei 22° C erforderlich, wie man aus der Adsorptionsisotherme von Wasser an Gelatine-Kapsel-Material entnimmt. Daher müssen alle Herstellungs- und Verpackungsräume voll klimatisiert werden.

d) Die Technik der Weichgelatinekapselherstellung erfordert außer den genannten hohen Anforderungen an das Material und die Klimatisierung soviel Know-How, daß sie nur von darauf spezialisierten Herstellern beherrscht wird.

e) Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß die beim Stanzverfahren zurückbleibenden Abfälle der Gelatinebänder, die sog. Netzabfälle, nur zu einem geringen Teil (max. 5%) wiederverwendet werden können und daher bis zu 60% der eingesetzten Gelatinemasse entsorgt werden müssen. Diese Netzabfälle sind nämlich herstellungsbedingt mit Trennölen verunreinigt, und bei stark wirksamen Substan-

INSDOCID: WO 9313761A1

zen als Füllgut kann eine Kontamination des ausgestanzten Netzes nicht vermieden werden. Deshalb sind solche Netzabfälle als Sondermüll zu behandeln. Weiterhin enthalten diese Abfälle häufig Farbpigmente, die eine Rückgewinnung der Ausgangsmasse unmöglich machen.

f) Durch das Herstellungsverfahren bedingt ist die fertige Kapsel mit störendem Trennöl behaftet, das durch wirksame Lipoidlösungsmittel wie Tetrachlorethylen, Methylenchlorid usw. entfernt werden muß. Dieser Verfahrensschritt erfordert einen besonderen technischen und kapitalintensiven Aufwand, um jede Kontamination der Weichgelatinekapseln und der Abluft mit gesundheitsschädlichen Lösungsmitteln zu vermeiden. Außerdem ist die Behandlung von Arzneistoffen enthaltenden Weichgelatinekapseln mit solchen gesundheitsschädlichen Lösungsmitteln auch deshalb problematisch, weil die Verbraucher der Weichgelatinekapseln vor der Einnahme der so behandelten Weichgelatinekapseln zurückschrecken könnten.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln nach dem Stand der Technik ist das Tropf- und Blasverfahren, nach der Entwicklerin auch Globex-Verfahren genannt. Hierbei tropft man das lipophile Füllgut aus einer Düse, während gleichzeitig warme Gelatinelösung aus einem die Düse mantelförmig umgebenden Rohr fließt. Beim Eintropfen in eine Kühlflüssigkeit definierter Dichte (z.B. Paraffinöl) nehmen die Kapseln aufgrund der Grenzflächenspannung Kugelgestalt an und erstarren. Als Füllgüter eignen sich ölige Trägermaterialien. Das Verfahren liefert nahtlose, runde Kapseln in einer Stundenleistung bis zu 70.000 Stück. Dieses Tropf- oder Blasverfahren besitzt vor allem die folgenden Nachteile:

a) Es können nur ölige Lösungen als Füllgut verarbeitet werden.

b) Die verschiedenen verfahrenstechnisch bedingten Komponenten, wie ölige Füllung, Gelatinemasse und gekühltes Fällbad (Paraffinöl) lassen sich nur äußerst schwierig aufeinander abstimmen, da es sich hierbei um ein 3-Phasensystem handelt.

c) Die an den Weichgelatinekapseln haftenden Reste des Fällbades (Paraffinöl) müssen mit einem Lösungsmittel entfernt werden. Es treten dabei dieselben Schwierigkeiten, wie beim Rotary-Die- bzw. Stanzverfahren unter f) angeführt, auf.

Daher bereiten die nach dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln technologische und wirtschaftliche Probleme. Der komplexe verfahrenstechnische Aufwand erlaubt den Arzneimittelherstellerfirmen nur unter großen Schwierigkeiten die Installierung und den Betrieb von eigenen Produktionsanlagen für Weichgelatinekapseln. Zusätzliche Probleme können durch mangelhafte Kenntnis über die Eigenschaften von Gelatine auftreten. Weiterhin treten Probleme bei der Reinigung der Kapseln von anhaftendem Trennöl bzw. Kühlöl auf, wozu beim Scherer-Verfahren noch die Entsorgung der Netzabfälle bewältigt werden muß.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die genannten, im Stand der Technik auftretenden Schwierigkeiten bei der Herstellung von Weichgelatinekapseln zu vermeiden, insbesondere ein technologisch und ökonomisch relativ einfaches Verfahren zur Verfügung zu stellen, das einer Arzneimittelherstellerfirma ohne großen Aufwand die Anschaffung und den Betrieb einer eigenen Produktionsanlage für Weichgelatinekapseln ermöglicht.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man bei einem Verfahren der eingangs genannten Art als Kühlbad tiefkalte Flüssigkeiten wie z.B. flüssigen Stickstoff verwendet.

Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln nach einem Tropfverfahren zur Verfügung, wobei man das Füllgut mit einer Weichgelatinemasse umhüllt und zur Verfestigung der Gelatinemasse in ein Kühlbad einbringt, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Formgebung ein Kühlbad, welches eine tiefkalte Flüssigkeit enthält, die auf der Weichgelatinekapsel keinen biologisch bedenklichen oder schädlichen Rückstand hinterläßt, verwendet.

Dabei werden für das erfindungsgemäße Verfahren Zweistoffdüsen, beispielsweise konzentrische Doppelkapillaren wie sie vom Globex-Verfahren oder von der Kapselmaschine "Spherex" der Firma Freund bekannt sind, eingesetzt. Das erwärmte Hüllmaterial (Weichgelatinemasse) fließt dabei in der äußeren, das Füllmaterial in der inneren Kapillare. Das Abschnüren der Kapseln kann dabei, wenn nötig, stoßweise getaktet oder intermittierend gesteuert werden.

Es zeigt:

Fig. 1 eine Schnittansicht einer für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten Dosiervorrichtung

In Fig. 1 wird eine Dosiervorrichtung mit Zweistoffdüse schematisch dargestellt. In dem beheizbaren Gelatinebehälter 12 befindet sich das Kapselwandmaterial 11. Der zweite Behälter 1 enthält das Füllgut 2. Über die regelbare Dosiereinrichtung 3 und 10 kann die Zufuhrmenge gesteuert werden. Hüll- und Füllmaterial fließen über die Zuleitungsrohre 9 und 4 in die Düse 7, wobei die Gelatinelösung über ein Mantelrohr 8 so geführt wird, daß sie über den verstellbaren

Düsenmantel 5 das aus dem inneren Düsenkopf 6 austretende Füllgut umhüllen kann. Durch eine intermittierende oder stoßweise getaktete Zuflußregulierung wird die Bildung von Kapseln bewirkt.

Danach werden die Kapseln in einen isolierten Tauchfroster, der mit einer tiefkalten Flüssigkeit in einem Bereich von -70°C bis -220°C, wie z.B. Flüssigstickstoff, gefüllt ist, eingebracht. Hier geschieht der eigentliche formgebende Prozeß. Durch den extremen Temperaturunterschied zwischen dem erwärmten Gelatine-Hüllmaterial und dem flüssigen Gas verdampft dieses sofort und umgibt die Kapsel mit einem Gaspolster, das einen gleichmäßigen Druck auf die Kapsel ausübt. Die Kapsel nimmt daher eine Kugelgestalt an und erstarrt.

Die so geformten, nahtlosen Kapseln werden aus dem Tauchbad mittels eines Transportbandes heraustransportiert und nach dem Auftauen in an sich bekannter Weise direkt, d.h. ohne die bei üblichen Verfahren notwendigen Reinigungsschritte mit organischen Lösungsmitteln, getrocknet.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform enthält auch die Gelatinehülle Arzneistoff. Vorzugsweise enthält die Gelatinehülle einen anderen Arzneistoff als das Füllgut, was sich zum Beispiel vorteilhaft zur Vermeidung von Inkompatibilitäten zwischen Arzneistoffen ausnutzen läßt.

Ebenso läßt sich durch das Vorliegen eines Arzneistoffes in der Hülle eine Retardformulierung mit Initialdosis entwickeln, wobei sich in der Hülle die Initialdosis befindet, in dem Füllmaterial der Arzneistoff in einer verzögert freisetzenden Form vorliegt.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Unteransprüchen genannt und beansprucht.

INSDOCID: <WO 9313761A1>

Ein Vorteil des beanspruchten Verfahrens gegenüber dem Rotary-Die- bzw. Stanz-Verfahren besteht darin, daß Gelatinen mit Bloomzahlen von 80 bis 300 verwendet werden können.

Es kommen Gelatinen, fraktionierte Gelatine oder Kollagen zum Einsatz.

Zur Herstellung der Weichgelatinemasse können alle bekannten Weichmacher, wie z.B. Glycerin, Sorbit etc. in einem Bereich von 0,1 - 50% (bezogen auf die Rezepturmasse) sowie alle für Kapselhüllen üblichen Zusatzstoffe (Farbstoffe, Opakisierungsmittel, Pigmente, Aromatisierungs- und Süßmittel, Konservierungsmittel usw.) in einem Bereich von 0,1 - 30% (bezogen auf die Rezepturmasse) eingesetzt werden.

Die Weichgelatinekapseln können mit magensaftresistenten Stoffen in einem anschließenden Überzugsverfahren in bekannter Weise magensaftresistent überzogen werden.

Erfindungsgemäß können Stoffe aus der Gruppe der Polyacrylsäuren und ihren Mischpolymerisaten, Polymethacrylsäuren und ihren Mischpolymerisaten, Celluloseacetatphthalat Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, azo-vernetzte Polymethacrylate; Polyurethan-Zucker-Copolymere, wobei als Zuckerkomponente insbesondere oligomere Galactomannane oder Galactomannanderivate geeignet sind, die dann mit aliphatischen Diisocyanaten vernetzt werden; Galactomannanderivate wie Ethyl- oder Acetylgalactomannane; mit Adipinsäure vernetzte Polysaccharide im Bereich von ca. 1 - 20%, bezogen auf die Rezepturmasse, in gelöster Form, z.B. in Form ihrer wasserlöslichen Salze, direkt in die Weichgelatinemasse eingearbeitet werden. Eine solche Vorgehensweise führt zu einem Produkt, das den entsprechenden Vorschriften der Arzneibücher (DAB, USP) standhält, z.B. erreicht man dadurch Magensaftresistenz.

Eine kontrollierte Freigabe kann vorteilhafterweise auch dadurch erfolgen, daß man als Füllgut z.B. Kollagenhydrolysat oder Gelatinen verwendet, denen man pharmazeutisch akzeptable Vernetzungsmittel, wie z.B. Aldosen (Xylose) oder Zitral zusetzt, die eine steuerbare Vernetzung der Füllmatrix ermöglichen. Auf diese Weise können Retardarzneiformen mit unterschiedlicher Freigabecharakteristik des Wirkstoffes realisiert werden.

Als Füllmaterialien sind zunächst grundsätzlich alle in klassisch hergestellten Weichgelatinekapseln umhüllten Arzneistoffe bzw. Füllrezepturen einsetzbar. Dies sind vor allem flüssige Füllgüter wie z.B. ätherische Öle (Pinen, Myrtol Pfefferminzöl etc.), ölige Substanzen wie Vitamin E oder Lebertran, Knoblauchöl, Omega-3-Fettsäuren, Nachtkerzenöl aus Oenothera biennis, Wacholderöl, Johanniskrautöl, Weizenkeimöl, Lecithin etc. Diese lipophilen Stoffe lassen sich auch in Form von Mikroemulsionen in einer entsprechenden Rezepturmasse einsetzen.

Weiterhin sind als Füllmaterialien auch Dispersionen von Arzneistoffen in Kollagenhydrolysat- oder Gelatinemassen geeignet.

Als besonders feindisperse Arzneistoffverteilungen sind ebenso kolloiddisperse Arzneistoffsysteme (Nanosole) geeignet, deren Eigenschaften und Herstellung in zahlreichen Patentanmeldungen Anmeldungen der ALFATEC-Pharma GmbH beschrieben sind (z.B. PCT-Anmeldung PCT/DE92/01010 und dort zitierte weitere PCT-Anmeldungen).

Der erfindungsgemäße Verkapselungsprozeß gestattet ebenfalls die Verwendung von Mikrokapseln oder Koazervaten.

Die Verarbeitung von Arzneistoffen, die im Füllgut gelöst werden können (wasserlösliche Arzneistoffe) läßt sich erfin-

dungsgemäß durch ein Füllgut aus Kollagenhydrolysaten bzw. Gelatinen realisieren, das einen Weichmacherzusatz in der gleichen Konzentration wie die Kapselwand enthält. Auf diese Weise kann eine Diffusion des in der Kapselwand enthaltenen Weichmachers in das Füllgut vermieden werden.

Als Weichmacher können solche dienen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Triacetin, Sorbitol, Sorbitan-Gemische sowie deren Mischungen.

Schwer wasserlösliche Arzneistoffe können in bekannter Form, z.B. lösungsvermittelt, in dem Füllmaterial vorliegen.

Gegenüber dem Tropf- oder Blasverfahren besteht der Vorteil, daß nicht nur ölige, sondern auch pastöse und leichtflüssige Lösungen als Füllgut (ölige Suspensionen von Pflanzenextrakten, Rutin, Beta-Carotin, Mineralstoffe, Vit. ACE-Kombinationen usw.) oder Füllungen, die bei Raumtemperatur erstarren (vorzugsweise Weichgelatinemassen) bzw. halbfest sind, verarbeitet werden können. Wegen des schockartigen Tauchfrostens der Kombination aus Füllgut und dieses umhüllende Gelatinelösung brauchen die rheologischen Eigenschaften sowie die unterschiedlichen Dichten der drei Phasen Füllgut-Gelatinelösung-Tauchbad nicht besonders aufeinander abgestimmt zu werden.

Weitere Ausführungen hierzu sind in den im folgenden aufgelisteten parallelen internationalen (PCT)-Anmeldungen enthalten. Die Inhalte dieser parallelen PCT-Anmeldungen, am selben Tage beim Deutschen Patentamt von denselben Erfindern und Anmeldern eingereicht:

internes Aktenzeichen: P/81AL2740, Titel: "Pflanzenextrakt(e) enthaltende Formkörper, insbesondere Pellets und ihre pharmazeutische oder kosmetische Verwendung",

PCT/DE93/.....
beanspruchte Prioritäten:
deutsche Patentanmeldung P 42 01 179.5 vom 17.1.1992, USSN 07/876,876 vom 30.3.1992, USSN 07/876,866 vom 30.4.1992 und die deutsche Patentanmeldung P 42 01 1 172.8.

internes Aktenzeichen: P/81AL2741, Titel: "Wirkstoff-enthaltende Festkörper mit einem Gerüst aus hydrophilen Makromolekülen und Verfahren zu ihrer Herstellung",
PCT/DE93/.....
beanspruchte Prioritäten:
deutsche Patentanmeldung P 42 01 179.5 vom 17.1.1992, deutsche Patentanmeldung P 42 01 173.6 vom 17.1.1992, USSN 07/876.864 vom 30.4.1992 und die USSN 07/876,877 vom 30.4.1992.

internes Aktenzeichen: P/81AL2743, Titel: "Peptidarzneistoffe enthaltende Pellets und ihre Herstellung sowie deren Verwendung",
PCT/DE93/.....
beanspruchte Prioritäten:
deutsche Patentanmeldung P 42 01 179.5 vom 17.1.1992 und USSN 07/876,865 vom 30.4.1992

werden hiermit ebenso vollinhaltlich zur Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gemacht, wie die älteren PCT-Anmeldungen:
PCT/DE92/01010, PCT/DE92/01012, PCT/DE92/01014,
PCT/DE92/01016, PCT/DE92/01007, PCT/DE92/01008,
PCT/DE92/01015, PCT/DE92/01013, PCT/DE92/01009,
PCT/DE92/01011 vom 4.12.1992.

So ist es im Gegensatz zum Globex-Verfahren durch die vorliegende Erfindung möglich, beispielweise Rezepturen auf Basis von kaltwasserlöslichen Gelatinesorten oder Gelatine als Füllmaterial zu verkapseln. Ungeachtet der unterschiedlichen

ISDOCID: WO 9313761A1

Dichten des Dreiphasensystems bildet sich durch das Tauchfrostverfahren die Kugelgestalt der Kapseln aus. Wenn z.B. gleiche Weichmachermengen dem Hüll- als auch dem gelatinehaltigen Füllmaterial zugesetzt werden, so stellt sich beim Trocknen eine konstante Restfeuchte der gesamten Kapsel ein.

Die oben genannten "festen" Füllungen mit hydrophilen Trägermaterialien in Kapseln bieten die Möglichkeit, den Arzneistoff verzögert freizusetzen. So kann beispielsweise unter Verwendung von speziellen Gelatinesorten für Füllrezepturen, die einen Erweichungspunkt oberhalb 37°C besitzen, eine Matrix für den Arzneistoff formuliert werden, deren Abbau zeitgesteuert erfolgt. Die genannten "festen" Füllungen sind weiterhin geeignet, stabile Emulsionen, in Wasser gelöste Arzneistoffe bzw. Mikrokapseln zu enthalten.

Des weiteren können zu üblichen Weichgelatinemassen Zusätze, insbesondere polymere Makromoleküle zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung (controlled released) der Füllmasse zugesetzt werden:

Zum Beispiel können Alginate, Pektine, thermoreversible Alginatgele, Agar-Agar, Albumine, Kasein, Pflanzenproteine, Gummi arabicum, Xanthan, Tragant, Chitosan, Polyethylenglykol, natürliche und modifizierte Stärken, Maltodextrin, Methylcellulose, Celluloseäther-polysaccharide, Carboxymethylcellulosen, verätherte Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, Celluloseacetatphtalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäure, Mischpolymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern, Aldosen wie Xylose, Citral in unterschiedlichen Anteilen und Mischungen untereinander zum Einsatz kommen.

Weiterhin ist zur Retardierung bzw. gesteuerten Arzneistofffreigabe aus den erfindungsgemäßen Gelatinekapseln vorteil-

haft auch eine kontrollierte Vernetzung der Gelatinehülle durchführbar. Hierfür sind insbesondere untoxische Aldehyde wie z.B. Xylose oder andere Aldosen oder Zitral geeignet. Nach Applikation solcher Kapseln mit vernetzten Hüllen bildet sich im physiologischen Milieu eine Diffusionshülle aus. Durch den Grad der Vernetzung der Bestandteile der Kapselhülle, der z.B. über die Menge an zugesetzter xylose beeinflußt werden kann, lassen sich unterschiedlichste Arzneistoff-Freigabeprofile erzielen.

Als tiefkalte Flüssigkeit eignet sich jede Flüssigkeit, in der die Gelatinemasse augenblicklich erstarrt und die keine schädlichen Rückstände auf oder in der Weichgelatinekapsel zurückläßt. Besonders bevorzugt ist flüssiger Stickstoff.

Durch die obengenannte Schockfrostung bildet sich beim schnellen, augenblicklich erzwungenen Übergang der Gelatinemasse vom Solzustand in den Gelzustand ein amorphes Gelatinegerüst aus. Solche Gelatinegerüste zeichnen sich z.B. durch eine schnellere Auflösungszeit aus, im Vergleich zu konventionellen Gelatinekapseln mit gleicher Gelatinequalität.

Weitere tiefkalte Flüssigkeiten, die sich für das erfindungsgemäße Verfahren eignen können, sind z.B. flüssige Gase, z.B. Argon oder flüssige Luft etc.

Somit können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Weichgelatinekapseln hergestellt werden, die sowohl als Arzneimittel, als diätetische Lebensmittel oder in der Kosmetik (z.B. Badeöl enthaltende Kapseln oder Wirkstoff-Konzentrat-Kapseln) verwendet werden können.

Weiterhin entfällt bei der erfindungsgemäßen Herstellung die Verwendung von teuren und störungsanfälligen Präzisions-Formwalzen. Die Technik ist so einfach, daß nur ein geringer

apparativer und verfahrensmäßiger Aufwand notwendig und das erforderliche Know-how wesentlich einfacher zu erlangen ist. Es fallen keine großen Mengen von Gelatineabfällen an. Die aufwendige Klimatisierung der Herstellungsräume kann entfallen. Die entstandene Gelatinekapsel ist nahtlos. Durch Aneinanderreihen mehrerer Herstellungsgeräte läßt sich die Stundenleistung nahezu beliebig erhöhen.

Als wesentlicher Vorteil entfällt beim erfindungsgemäßen Verfahren die Reinigung der fertigen Weichgelatinekapseln von anhaftendem Öl (Trennöl zwischen Walzen und Gelatinebändern oder Paraffinöl aus dem Fällbad), die bei allen bekannten Verfahren nach dem Stand der Technik notwendig ist. Deshalb kann der hiermit nach dem Stand der Technik notwendige apparative Aufwand eingespart werden. Die Problematik, die sich bei der Behandlung von arzneistoffenthaltenden Weichgelatinekapseln mit gesundheitsschädlichen und ökologisch bedenklichen Lösungsmitteln und bei der Entfernung der Lösungsmittel aus der Abluft ergeben, entfällt beim vorgeschlagenen Verfahren vollständig. Darüberhinaus sind die eingesetzten geeigneten tiefkalten Flüssigkeiten wie z.B. flüssiger Stickstoff chemisch völlig inert.

Beispiel 1:

Rezepturmasse für die Hülle:

| | |
|---|---|
| Gelatine 250 Bloom | 2,5 Teile |
| Glycerol (85%ig) | 1 Teil |
| Wasser | 6,5 Teile |

Rezepturmasse für die Füllung:

| | |
|---|---|
| D,L-alpha-Tocopherolacetat | 1 Teil |
| Sojabohnenöl | 1 Teil |

Das Gelatinegranulat wird 30 Minuten vorgequollen und anschließend bei 60°C gelöst. Glycerol wird unter Rühren zugegeben. Nach Entgasen im Vakuum wird die erhaltene Masse in den auf 60°C geheizten Vorratsbehälter 11 der in Fig. 1 beschriebenen Zweidüsenvorrichtung überführt. In das ebenfalls auf 60°C geheizte Vorratsbehältnis 2 wird die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung des Tocopherolacetats in Sojabohnenöl gefüllt. Über das Mantelrohr 8 wird die Gelatinelösung so zugeführt, daß sie über den Düsenmantel 5 das aus dem inneren Düsenkopf 6 austretende Füllgut umhüllen kann. Über das Zuleitungsrohr 4 wird das Füllgut zudosiert. Es werden Kapseln getaktet mit einer Dosis von 150 mg Tocopherolacetat pro Kapsel abgeschnürt und in das mit flüssigem Stickstoff gefüllte Tauchbad eingetropft. Sie erstarren sofort zur festen Kugelform und werden über ein Transportband in einen Auffangbehälter gefördert. Nach Auftauen werden sie in an sich bekannter Weise auf eine Restfeuchte von 7 bis 8% aufgetrocknet. (1-2 h Trockentumbler Vortrocknung, dann im Umlufttrockner auf 7-8 % Restfeuchte aufgetrocknet.

Beispiel 2:

Bestandteile der Kapselhülle:
Gelatine 160 Bloom 30 T
Glycerol 15 T
Eisenoxid 0,1 T
Wasser 54,9 T

Das Kapselhüllmaterial wird wie in Beispiel 1 hergestellt, wobei das Eisenoxid in der Lösung suspendiert wird. Für das Füllmaterial wird das Polyethylenglykol 4000 mit Polyethylenglykol 400 vermischt und auf 60°C erwärmt. Aerosil und der Wirkstoff werden darin suspendiert. Beide Mischungen

ENSDOCID: <WO 9313761A1 >

werden in die jeweiligen Vorratsbehälter gefüllt, die auf 60°C geheizt werden.

Bestandteile der Fülle:
Polyethylenglykol 400 90 T
Polyethylenglykol 4000 2 T
Aerosil:8 T
25 mg Indometacin

Der Arzneistoff wird mit der Trägermasse homogen vermischt und analog Beispiel 1 in einem Flüssigstickstoffbad zu Kapseln mit einem Gehalt von 25 mg Indometacin geformt.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Weichgelatinekapseln nach einem Tropfverfahren, wobei man das Füllgut mit einer Weichgelatinemasse umhüllt und zur Verfestigung der Gelatinemasse in ein Kühlbad einbringt, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Formgebung ein Kühlbad verwendet, welches ein tiefkaltes verflüssigtes Gas enthält, das auf der Weichgelatinekapsel keinen biologisch bedenklichen oder schädlichen Rückstand hinterläßt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein verflüssigtes Gas mit einem Siedebereich von -70°C bis -220°C einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als verflüssigtes Gas flüssige Luft einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man flüssigen Stickstoff einsetzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß das Füllgut ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus: Arzneistoffe, Wirkstoffe, diätetische Lebensmittel, Kosmetika, flüssige Stoffe, pastöse Stoffe, Stoffe mit suspendierten Bestandteilen, Emulsionen, mikroverkapselte Stoffe; sowie deren Mischungen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man sowohl der Gelatinehülle als auch dem Füllgut oder als Füllgut einen Wirkstoff zusetzt.

ENSDOCID: <WO 9313761A1 >

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Füllgut oder als Füllgut einen anderen Wirkstoff zusetzt als man der Gelatinehülle zusetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dem Füllgut ein Weichmacher zugesetzt wird, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Triacetin, Sorbitol, Sorbitan-Gemische; sowie deren Mischungen.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Füllgut und die Gelatinehülle den Weichmacher in annähernd gleicher Konzentration enthält.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gelatine eine Sol-Gel-bildende Gelatine mit einer Bloom-Zahl von ca. 50 bis 300 Bloom einsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Gelatine verwendet ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: fraktionierte Gelatine, Gelatinederivate, Kollagenhydrolysate; sowie deren Mischungen.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man dem Füllgut Stoffe zusetzt, welche eine kontrollierte Freigabe (controlled released) aus dem Füllgut ermöglichen, wobei die Stoffe ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus: Poly- und Methacrylsäurederivate, Alginate, Aldosen, Citral, Cellulosederivate, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Agar-Agar, Pektine; sowie deren Mischungen, Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, azo-vernetzte Polymethacrylate, Polyurethan-Zucker-Copolymere, wobei als Zuckerkomponente insbesondere oligomere Galactomannane oder Galactomannanderivate geeignet sind, die dann

mit aliphatischen Diisocyanaten vernetzt werden, Galactomannanderivate wie Ethyl- oder Acetylgalactomannane, mit Adipinsäure vernetzte Polysaccharide.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff einen Arzneistoff einsetzt.

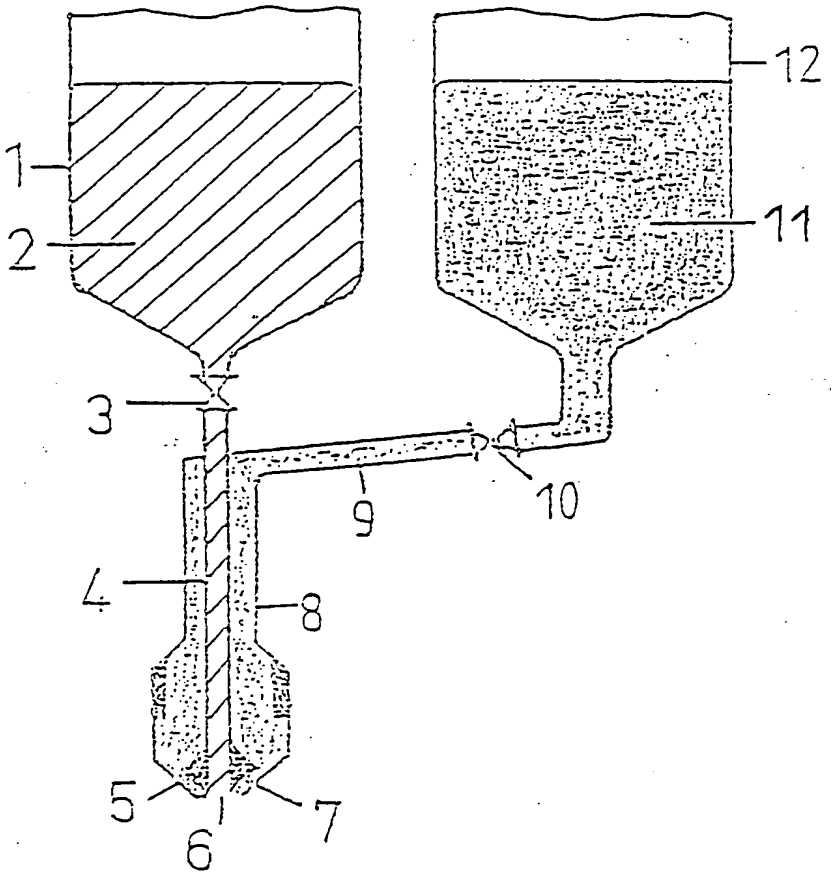
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff ein diätetisches Lebensmittel einsetzt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-12, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff ein Kosmetikum einsetzt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Weichgelatinemasse mit einem üblichen magensaftresistenten Stoff mischt und/oder die Weichgelatinekapsel mit einem magensaftresistenten Überzug versieht.

ISOCID: WO 9313761A1 I >

FIG. 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 93/00035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K9/48; A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61K ; A61J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 113, No. 13, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract No. 114127d, & JP, A, 2 135 052 (TAIYO CHEMICAL CO.) 23 May 1990 see abstract | 1-16 |
| A | FR, A, 1 080 822 (TRIFAX N.V.) 14 December 1954 see the whole document | 1-16 |
| A | P.H. LIST ET AL. 'HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS' 1971 , SPRINGER-VERLAG , BERLIN. HEIDELBERG.NEW YORK see page 484 - page 491 | 1-16 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 18 March 1993 (18.03.93) | 07 April 1993 (07.04.93) |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

NSDOCID: <WO 9313761A1 I >

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9300035
SA 69188

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 18/03/93
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| FR-A-1080822 | | None | |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 93/00035

## I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 A61K9/48; A61K9/50

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff [7]

| Klassifikationssytem | Klassifikationssymbole |
|---|---|
| Int.Kl. 5 | A61K ; A61J |

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen [8]

## III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN [9]

| Art.° | Kennzeichnung der Veröffentlichung [11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile [12] | Betr. Anspruch Nr.[13] |
|---|---|---|
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 13, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 114127d, & JP,A,2 135 052 (TAIYO CHEMICAL CO.) 23. Mai 1990 siehe Zusammenfassung --- | 1-16 |
| A | FR,A,1 080 822 (TRIFAX N.V.) 14. Dezember 1954 siehe das ganze Dokument --- | 1-16 |
| A | P.H. LIST ET AL. 'HAGERS HANDBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN PRAXIS' 1971 , SPRINGER-VERLAG , BERLIN.HEIDELBERG.NEW YORK siehe Seite 484 - Seite 491 ----- | 1-16 |

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen [10] :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 18.MAERZ 1993 | 07. 04. 93 |
| **Internationale Recherchenbehörde** | **Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten** |
| EUROPAISCHES PATENTAMT | HOFF P.J. |

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 1985)

ISOCID: EWO 9313751A1 I >

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9300035
SA 69188

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 18/03/93
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|
| FR-A-1080822 | | Keine | |

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)